

Percutaneous absorption type pharmaceutical preparation of isosorbide dinitrate or pentaerythritol tetranitrate in pressure-sensitive laminatePatent Number: ☐ US4420470

Publication date: 1983-12-13

Inventor(s): OTSUKA SABURO (JP); YOSHIKAWA TOSHIYUKI (JP); TOKUDA SHOICHI (JP); ITO YUUSEKE (JP)

Applicant(s): NITTO ELECTRIC IND CO (JP); TOA EIYO LTD (JP)

Requested Patent: ☐ DE3200369

Application Number: US19820338190 19820108

Priority Number(s): JP19810001805 19810108

IPC Classification: A61L15/03; A61F13/00; A61K9/70

EC Classification: A61K9/70EEquivalents: ☐ FR2497457, ☐ GB2093344, ☐ IT1210666, JP1907628C, JP4074329B,
☐ JP57116011

Abstract

A pharmaceutical preparation comprising a flexible backing and a base material provided thereon is described wherein the base material consists essentially of a polymer having a glass transition temperature of from -70 DEG C. to -10 DEG C. and exhibiting pressure-sensitivity at room temperature, and isosorbide dinitrate or pentaerythritol tetranitrate. This pharmaceutical preparation is applied to the skin, and permits the active ingredient to be absorbed through the skin into the body at a constant rate, and gradually over a long period of time.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Handwritten notes at the top of the page, including "1000" and "10000".

Handwritten notes in the upper middle section, including "10000" and "1000".

Handwritten notes in the middle section, including "10000" and "1000".

Handwritten notes in the lower middle section, including "10000" and "1000".

Handwritten notes at the bottom of the page, including "10000" and "1000".

Vertical handwritten text on the right margin, including "10000" and "1000".

A 81 L 15/44 - (H 61 K 15/00)

⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3200369 A1**

⑤ Int. Cl. 3:
A61K31/34
A 61 K 31/21
A 61 K 9/70
A 61 L 15/00
A 61 K 47/00

② Aktenzeichen:
③ Anmeldetag:
④ Offenlegungstag:

P 32 00 369.2-41
8. 1. 82
5. 8. 82

DE 3200369 A1

③ Unionspriorität: ③ ③ ③
08.01.81 JP P1805-81

⑦ Anmelder:
Nitto Electric Industrial Co., Ltd., Ibaraki, Osaka, JP; Toa
Eiyo Kagaku Kogyo Co., Ltd., Tokyo, JP

⑦ Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing. Dr.rer.nat.;
Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K., Dipl.-Ing.; Hansen, B.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦ Erfinder:
Otsuka, Saburo; Yoshikawa, Toshiyuki; Tokuda, Shoichi;
Ito, Yuusuke, Ibaraki, Osaka, JP

UB 2095108
2093344
US 4420470

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ **Pharmazeutisches Präparat**

Es wird ein pharmazeutisches Präparat beschrieben, welches eine flexible Unterlage und ein auf dieser aufgebrachtes Basismaterial umfaßt, wobei das Basismaterial im wesentlichen aus einem Polymer mit einer Glasübergangstemperatur von -70°C bis -10°C besteht und sich bei Raumtemperatur als druckempfindlich erweist, sowie Isosorbiddinitrat oder Pentaerythritol-tetranitrat umfaßt. Dieses pharmazeutische Präparat wird auf die Haut aufgebracht und gewährleistet, daß der Wirkstoff mit konstanter Geschwindigkeit durch die Haut absorbiert wird und in den Körper gelangt, wobei dieser Vorgang allmählich über eine lange Zeitspanne erfolgt.

(32 00 369)

DE 3200369 A1

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen flexiblen Träger bzw. eine flexible Unterlage und ein Basismaterial, welches sich auf dieser flexiblen Unterlage befindet, wobei das genannte Basismaterial ein Polymer, welches eine Glasübergangstemperatur (Tg) von -70°C bis -10°C besitzt und bei Raumtemperatur eine Druckempfindlichkeit aufweist, und Isosorbiddinitrat (ISDN) oder Pentaerythritol-tetranitrat (PETN) umfaßt.
2. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere mindestens 50 Gew.-% Alkylacrylat oder -methacrylat mit durchschnittlich mindestens 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkomponente enthält.
3. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere ein Copolymeres von Alkylacrylat oder -methacrylat und einem mit denselben copolymerisierbaren funktionellen Monomeren darstellt.
4. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymere ein Copolymeres von Alkylacrylat oder -methacrylat und einem mit denselben copolymerisierbaren Vinylestermonomeren darstellt.
5. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Isosorbiddinitrat oder Pentaerythritol-tetranitrat im Basismaterial in einer Konzentration von 0,5 bis 20 Gew.-% vorliegt.
6. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Basismaterial im weiteren einen Absorptionspromotor enthält.

7. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Basismaterial eine Mehrzahl von Basismaterialien umfaßt, wobei sich jedes derselben aus einem Polymeren mit einer unterschiedlichen Glasübergangstemperatur zusammensetzt.
8. Pharmazeutisches Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Glasübergangstemperatur (Tg) -55°C bis -25°C beträgt.
9. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Isosorbiddinitrat- oder Pentaerythritol-tetranitrat-Konzentration in dem Basismaterial von 2 bis 15 Gew.-% beträgt.
10. Pharmazeutisches Präparat gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke des Basismaterials von 5 bis 300 μm beträgt.
11. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke des Basismaterials von 5 bis 300 μm beträgt.
12. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke des Basismaterials von 5 bis 300 μm beträgt.
13. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Unterlage bzw. Stütze ein Laminat darstellt.
14. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß sich das Laminat aus einem Polyester und einer Komponente aus der Gruppe Ethylen-Vinylacetat-Copolymer und Ethylen-Ethylacrylat-Copolymer zusammensetzt.

HOFFMANN · EITLE & PARTNER
PATENTANWÄLTE

3200369

DR. ING. E. HOFFMANN (1930-1976) · DIPL.-ING. W. EITLE · DR. RER. NAT. K. HOFFMANN · DIPL.-ING. W. LEHN
DIPL.-ING. K. FOCHSLE · DR. RER. NAT. B. HANSEN
ARABELLASTRASSE 4 · D-8000 MÜNCHEN 81 · TELEFON (089) 911087 · TELEX 05-29619 (PATHE)

3-

36 160 m/sm

Nitto Electric Industrial Co., Ltd.,
Osaka / Japan

und

Toa Eiyo Kagaku Kogyo Company, Limited,
Tokyo / Japan

Pharmazeutisches Präparat

Pharmazeutisches Präparat

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat, welches auf die Haut aufgebracht wird, so daß Wirkstoffe durch dieselbe absorbiert werden und in den Körper gelangen (im folgenden wird das pharmazeutische Präparat als

- 5 "pharmazeutisches Präparat vom perkutanen Absorptionstyp" bezeichnet). Insbesondere betrifft die Erfindung ein pharmazeutisches Präparat vom perkutanen Absorptionstyp, welches ein Basismaterial umfaßt, das Isosorbiddinitrat (ISDN) oder Pentaerythritol-tetranitrat (PETN) enthält, 10 welches sich bei der Unterdrückung oder Verhinderung von Anfällen von Angina pectoris als wirksam erweist.

- In der Medizin ist Nitroglycerin als Medikament gegen Angina pectoris (d. h. als Koronarvasodilator) bekannt, 15 und es wird in Form einer Salbe verwendet, die versiegelt und gelagert werden kann.

- In letzter Zeit wurde ein pharmazeutisches Präparat in Form eines Bandes bzw. Pflasters vorgeschlagen, welches 20 eine Unterlage und eine druckempfindliche Haftschrift mit Nitroglycerin, welches in derselben auf der Unterlage inkorporiert ist, umfaßt. Dieser Typ eines pharmazeutischen Präparates ist jedoch in der Praxis noch nicht verwendet worden, da dieser aufgrund der hohen Flüchtigkeit 25 von Nitroglycerin nicht gelagert werden kann und außerdem die exzessive perkutane Absorptionsfähigkeit von Nitroglycerin zu schädlichen Nebeneffekten wie z. B. zu einer Irritation der Haut führt.

- 30 Es ist bekannt, daß Isosorbiddinitrat (ISDN) und Pentaerythritol-tetranitrat (PETN) zur Suppression oder Verhinderung von Anfällen von Angina pectoris wirksam sind; diese Verbindungen werden im allgemeinen in Form von Tabletten verwendet. Zur Suppression oder Verhinderung derarti-

ger Anfälle ist es wünschenswert, daß die Substanzen dem Körper mit einer konstanten Geschwindigkeit und allmählich über eine lange Zeitdauer zugeführt werden.

- 5 Aus diesem Grunde wurden verschiedene Versuche unternommen, um die Solubilitätscharakteristiken dieser Tabletten kontrollieren zu können. Da jedoch die Absorptionsfähigkeit von Medikamenten in Abhängigkeit vom pH-Wert des Magens oder Darms, der Anwesenheit von Inhaltsstoffen
10 etc., variiert, ist es im allgemeinen nicht möglich, ISDN oder PETN mit konstanter Geschwindigkeit sowie allmählich über eine lange Zeitdauer zuzuführen.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein pharmazeutisches Präparat vom perkutanen Absorptionstyp zur Verfügung zu stellen, welches die Zufuhr von ISDN oder PETN mit konstanter Geschwindigkeit sowie allmählich über eine lange Zeitdauer gewährleistet.
- 15

- 20 Die vorstehende Aufgabe wird gemäß der Erfindung dadurch gelöst, daß ein Basismaterial zur Verfügung gestellt wird, welches ein Polymer, dessen Glasübergangstemperatur (Tg) auf -70 bis -10°C eingestellt ist und das bei Raumtemperatur druckempfindlich ist, und ISDN oder PETN umfaßt, welches eine Beschichtung auf einer flexiblen Unterlage bzw.
25 Stütze bzw. Träger bildet.

- Die Erfindung betrifft daher ein pharmazeutisches Präparat, welches eine flexible Unterlage bzw. einen flexiblen Träger und ein Basismaterial, welches auf der genannten Unterlage aufgebracht ist, umfaßt, wobei das genannte Basismaterial ein Polymer, welches eine Glasübergangstemperatur (Tg) von -70°C bis -10°C besitzt und sich bei Raumtemperatur als druckempfindlich erweist, und Isosorbiddinitrat
30 (ISDN) oder Pentaerythritol-tetranitrat (PETN) umfaßt.
- 35

- Polymere mit einer Glasübergangstemperatur (T_g) (bestimmt unter Verwendung eines Differential-Scanning-Kolorimeters) von weniger als -70°C sind zur Verwendung gemäß der Erfindung nicht geeignet, da sie die Eigenschaften zur Beibehaltung der Struktur des Basismaterials reduzieren und auf der Haut Rückstände zurücklassen; im übrigen führen sie beim Abziehen des pharmazeutischen Präparates zu einer physikalischen Irritation der Haut. Polymere mit einer Glasübergangstemperatur (T_g) von mehr als -10°C sind ebenfalls für die erfindungsgemäße Verwendung nicht geeignet, da diese die Mobilität der Wirkstoffe in der Polymersubstanz sowie die Freigabe derselben reduzieren; im übrigen vermindern sie die Haftung des pharmazeutischen Präparates auf der Haut. Wenn die Glasübergangstemperatur (T_g) mehr als -10°C beträgt ist außerdem die Auflösung und Dispersion der Wirkstoffe in dem Polymeren bei der Herstellung des Basismaterials nicht mehr ausreichend; in einigen Fällen trägt ein Hauptanteil des Wirkstoffes nicht mehr zur Behandlung bei.
- Die optimale Glasübergangstemperatur (T_g) liegt zwischen -55°C bis -25°C . Es ist vorteilhaft, Polymere mit einem T_g -Wert von -70°C bis -10°C und einer Druckempfindlichkeit bei Raumtemperatur auszuwählen, z. B. aus der Gruppe der synthetischen Harze und Gummi, wie dies nachfolgend angegeben wird:

Synthetische Harze umfassen Polyvinyl-alkylether, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyurethane, Polyester, Polyamide und Ethylen-Vinylacetat-Copolymere. Gummi umfassen Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer-Gummi, Styrol-Butadien-Gummi, Polybutengummi, Polyisoprengummi, Butylgummi, Silikongummi und natürliches Gummi.

- Wenn die synthetischen Harze oder Gummi als solche keine Glasübergangstemperatur aufweisen, die in den vorstehend beschriebenen Bereich fällt, so können sie in Kombination

mit anderen Polymeren verwendet werden, oder es können alternativ allgemein bekannte Additive zugegeben werden, um die Glasübergangstemperatur so einzustellen, daß sie in den gewünschten Bereich fällt.

5 Es wurde gefunden, daß Copolymere auf Acrylbasis den vorstehend genannten Anforderungen hinsichtlich Haftvermögen, Kompatibilität, Löslichkeit und Freigabevermögen mit größter Sicherheit und durch ein relativ einfaches Verfahren
10 in dem System in Kombination mit ISDN oder PETN entsprechen. Bevorzugte Copolymere auf Acrylbasis enthalten mindestens 50 Gew.-% Alkylacrylat oder Alkylmethacrylat mit durchschnittlich mindestens 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkomponente.

15 Diese Copolymere auf Acrylbasis weisen ein gutes Haftvermögen auf der Haut und eine gute Solubilität von Wirkstoffen auf; außerdem irritieren sie die Haut wenig und halten die Wirkstoffe im stabilen Zustand.

20 Die erfindungsgemäß verwendeten Copolymeren auf Acrylbasis umfassen Copolymere von Alkylacrylat oder -methacrylat und anderen copolymerisierbaren funktionellen Monomeren. Diese Monomeren werden in einer Menge bis zu 20 Gew.-% und
25 vorzugsweise von 0,5 bis 15 Gew.-% zugemischt. Durch Änderung der Menge an zugegebenem Monomer kann die kohäsive Eigenschaft des sich ergebenden Copolymeren auf Acrylbasis geändert werden. Auf diese Weise kann die Freigabegeschwindigkeit oder Freigabemenge des Wirkstoffes aus dem Basis-
30 material kontrolliert werden. Außerdem ist es auch möglich, durch geeignete Wahl des Monomertyps die hydrophilen Eigenschaften des Copolymeren auf Acrylbasis zu verbessern.

35 Die Copolymeren auf Acrylbasis, wie sie gemäß der Erfindung verwendet werden, umfassen außerdem Copolymere von Alkylacrylat oder -methacrylat und anderen copolymerisier-

5 baren Vinylestermonomeren. Diese Monomeren werden in einer Menge bis zu 40 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 30 Gew.-%, zugemischt. Copolymere auf Acrylbasis, die solche Vinylestermonomere enthalten, besitzen ein hohes Lösungsvermögen gegenüber den Wirkstoffen.

10 Somit ist es verständlich, daß Copolymere auf Acrylbasis mit mindestens 50 Gew.-% Alkylacrylat oder -methacrylat, 0 bis 20 Gew.-% funktionellem Monomer, welches mit Alkylacrylat und -methacrylat copolymerisierbar ist, und 0 bis 40 Gew.-% Vinylestermonomer, welches mit Alkylacrylat oder -methacrylat copolymerisierbar ist, geeignet sind zur Aufnahme von ISDN oder PETN.

15 Geeignete Alkylacrylate und Alkylmethacrylate, wie sie gemäß der Erfindung verwendet werden können, umfassen n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Hexylacrylat, 2-Ethylbutylacrylat, Isooctylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tri-
20 decylmethacrylat.

25 Funktionelle Monomere, welche mit den vorstehend genannten Alkylacrylaten oder -methacrylaten copolymerisierbar sind und gemäß der Erfindung verwendet werden können, umfassen Acrylsäure, Methacrylsäure, Itaconsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxylpropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylonitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, 30 tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat, Methoxyethylmethacrylat, Ethoxyethylacrylat und Ethoxyethylmethacrylat.

35 Vinylestermonomere, welche mit den vorstehend genannten Alkylacrylaten oder -methacrylaten copolymerisierbar sind und gemäß der Erfindung verwendet werden können, umfassen Vinylacetat und Vinylpropionat.

Die Menge an zugegebenen Wirkstoffen liegt im allgemeinen zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, vorzugsweise zwischen ca. 2 und 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Polymeren (oder Copolymeren) und der aktiven Wirkstoffe, d. h. dem Gewicht des Basismaterials.

Das auf diese Weise hergestellte Basismaterial wird auf eine flexible Unterlage bzw. Stütze bzw. Träger durch Beschichtung aufgetragen, und zwar gewöhnlich in einer Dicke von 5 bis 300 μm . Das Basismaterial kann auf der Unterlage entweder vollständig oder teilweise, z. B. streifenförmig, karoartig, wellenförmig oder in einer anderen Form sowie auch gleichmäßig aufgetragen werden.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates gemäß der Erfindung wird jedes Basismaterial, welches zwei oder mehr Polymere mit unterschiedlichen Glasübergangstemperaturen besitzt, auf die Unterlage Schicht für Schicht auf einer Seite derselben in vorherbestimmter Breite aufgetragen oder es wird in gewünschter Breite alternativ aufgetragen oder es wird in Form von Inseln aufgetragen. Dieses modifizierte Präparat weist den Vorteil auf, daß aufgrund der unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten des Wirkstoffes der Polymere, welche das Basismaterial ausmachen, aufgrund der Unterschiede der Glasübergangstemperatur, die gesamte Freisetzungsdauer des Wirkstoffes des pharmazeutischen Präparates verlängert werden kann im Vergleich zu einem pharmazeutischen Präparat mit einem Basismaterial, in welchem ein Polymer mit einer einzigen Glasübergangstemperatur verwendet wurde. Die Wirkungen, die dadurch erzielt werden, daß das Basismaterial in derartigen Mustern beschichtet wird, lassen sich auch erzielen, indem man die Beschichtungsstärke des Basismaterials und/oder die Konzentration des Wirkstoffes ändert.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform des pharmazeutischen Präparates gemäß der Erfindung wird eine Mehrzahl von Schichten des Basismaterials auf der Unterlage übereinander geschichtet. In diesem modifizierten pharmazeutischen Präparat wird die Konzentration des Wirkstoffes in der Basismaterialschicht so angeordnet, daß sie zur Unterlage hin zunimmt, d. h. die Konzentration an Wirkstoff ist in der untersten Schicht am höchsten und in der obersten Schicht am niedrigsten, so daß der Wirkstoff sukzessive von den unteren Schichten zu den oberen Schichten abgegeben wird. Dieser pharmazeutische Präparatetyp bewirkt eine Verhinderung der perkutanen Absorption großer Mengen an Wirkstoff unmittelbar nach Applikation des pharmazeutischen Präparates auf die Haut. Andererseits ist verständlich, daß ein pharmazeutisches Präparat mit derselben Laminarstruktur wie vorstehend beschrieben, jedoch mit der Ausnahme, daß der Konzentrationsgradient umgekehrt ist, als ein pharmazeutisches Präparat verwendet werden kann, welches einen sofortigen Effekt auslöst, d. h. die perkutane Absorption des Wirkstoffes in einer kurzen Zeitdauer gewährleistet.

Als Unterlage bzw. Träger kann gemäß der Erfindung jede beliebige Unterlage gewählt werden, die über eine ausreichende Flexibilität bzw. Biegsamkeit verfügt, daß, wenn diese Unterlage auf die Haut aufgebracht wird, sich kein merklich unangenehmes Gefühl einstellt.

Geeignete Beispiele von flexiblen Unterlagen bzw. Trägern, die gemäß der Erfindung verwendet werden können, umfassen Filme, Folien oder Bahnen von Polyolefin, Polyester, Polyurethan, Polyvinylalkohol, Polyvinylidenchlorid, Polyamid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymer (EVA), Ethylen-Ethylacrylat-Copolymer (EEA) etc., mit Metaldampf beschichtete Filme oder Folien derselben, Gummifolien oder Filme, expandierte Kunstharzfolien oder Filme, vliesartige Stoffe, Gewebe, gewirkte Gewebe, Papier und andere Folien. Derartige Unterlagen kön-

nen individuell oder in Laminaten derselben verwendet werden. Insbesondere wird darauf hingewiesen, daß die Verwendung eines Laminates mit einem Copolymeren wie EVA oder EEA, z. B. ein Laminat eines Polyesters und EVA oder ein Laminat eines Polyesters und EEA, die folgenden Vorteile bietet. Wenn das Basismaterial auf das Laminat (Unterlage) aufgetragen wird, so daß das Basismaterial im Kontakt mit dem Polymeren des Laminates ist, so wird bei Zumischung von ISDN oder PETN in das Basismaterial in einer Menge, die über dem gesättigten Lösungsvermögen des Polymeren liegt, von der Copolymerschicht ISDN oder PETN absorbiert; auf diese Weise wird kein kristallisiertes Produkt von ISDN oder PETN auf der Oberfläche des Basismaterials gebildet, wodurch sich keine Reduzierung der Adhäsion des pharmazeutischen Präparates auf der Haut ergibt.

Wenn Unterlagen verwendet werden, die im wesentlichen über keine Luftdurchlässigkeit oder Feuchtigkeitsdurchlässigkeit verfügen ist es bevorzugt, runde Öffnungen, Schlitze etc. mit Hilfe physikalischer oder chemischer Methoden vorzusehen, da ISDN oder PETN manchmal in Abhängigkeit von der Konzentration derselben zu Juckreiz etc. auf der Haut führt.

Um das Abschälen des pharmazeutischen Präparates zu verhindern und zur Verringerung eines möglichen unangenehmen Gefühles ist es bevorzugt, Unterlagen zu verwenden, die sich um mindestens 10 % dehnen oder die einer Dehn-Kontraktion-Behandlung unterworfen worden sind.

In dem erfindungsgemäß verwendeten Basismaterial können auch Füllstoffe und Absorptionspromotoren inkorporiert werden, um die Eigenschaften hinsichtlich der Strukturbe-
wahrung des Basismaterials zu verbessern, das Absorptions-
vermögen des Wirkstoffes durch die Haut in den Körper zu erhöhen usw. Außerdem kann das Basismaterial geringe Mengen von Zusatzstoffen, wie Klebstoffen, weichmachenden

Agentien und anderen Chemikalien, wie z. B. den Juckreiz
verhindernde Agentien enthalten.

Geeignete Füllstoffe, wie sie gemäß der Erfindung verwen-
5 det werden können, umfassen feines Siliziumdioxidpulver,
Titanweiß und Kalziumcarbonat. Absorptionspromotoren, wie
sie gemäß der Erfindung verwendet werden können, umfassen
Alkohole, wie Propylenglykol und Diethylenglykol, Salicyl-
säure, Harnstoff, Allantoin, Dimethylsulfoxid, Dimethyl-
10 acetamid, Dimethylformamid, Diisopropyladipat, Diethyl-
sebacat, Ethyllaurat, Methylnikotinat und Nikotinsäure.

Die Menge an zugegebenem Füllstoff beträgt 20 Gew.-% oder
darunter, bezogen auf das Gewicht des Basismaterials;
15 die Menge des zugegebenen Absorptionspromotors beträgt
30 Gew.-% oder darunter, bezogen auf das Gewicht des Ba-
sismaterials.

Das wesentliche Merkmal des pharmazeutischen Präparates
20 gemäß der Erfindung, daß nämlich ISDN oder PETN abgege-
ben und mit konstanter Geschwindigkeit sowie allmählich
über eine lange Zeitdauer absorbiert wird, wird in den
folgenden Beispielen noch näher erläutert. Alle Teile be-
ziehen sich auf das Gewicht.

25

Beispiel 1

	<u>Teile</u>
Polyisoprengummi	45
30 Flüssiges Paraffin	15
Lanolin	5
Aliphatisches Petroleumharz	35

Diese Zusammensetzung (Tg: -35°C) wurde 4 h lang bei 120°C
35 in einem inerten Gas geschmolzen, und dann auf 73°C abge-
kühlt. Daraufhin wurden 2 Teile ISDN zugegeben und das Ge-

·misch gründlich gerührt, um das Basismaterial herzustellen.
Das auf diese Weise hergestellte Basismaterial wurde mit-
tels Fließ-Beschichtungsverfahren in einer Dicke von 100 µm
auf die Oberfläche einer geschäumten Polyethylenbahn
5 (sheet) zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates
aufgetragen.

Beispiel 2

10

Teile

15

20	Polyisobutylengummi (Viskosität - durch-
	schnittliches Molekulargewicht: 1 200 000)
30	Polyisobutylengummi (Viskosität - durch-
	schnittliches Molekulargewicht: 35 000)
20	Polybuten
30	Wurzelharz (wood rosin)
250	Toluol/Ethylacetat (2/1 nach dem Gewicht)

20 Diese Zusammensetzung (Tg: -40°C) wurde wie nachfolgend be-
schrieben gemischt, um eine Lösung des Basismaterials herzu-
stellen. Die auf diese Weise hergestellte Lösung des Basis-
materials wurde durch Beschichtung auf eine Abziehbahn (releasing
liner) aufgetragen und getrocknet, um einen Beschich-
25 tungsfilm mit einer Trockendichte von 100 µm herzustellen.
Der Beschichtungsfilm haftete dann auf einem weichen Poly-
vinylchloridfilm unter Bildung eines pharmazeutischen Prä-
parates.

30

Mischverfahren

35

7 Teile PETN wurden in einem aus Toluol und Ethylenacetat
gemischten Lösungsmittel aufgelöst und in demselben Poly-
isobutylengummi vollständig aufgelöst. Daraufhin wurden das
Polybuten und das Wurzelharz zugegeben, das erhaltene Gemisch
wurde gründlich gerührt, um die Lösung des Basismaterials
herzustellen.

Beispiel 3

- Ein Gemisch aus 50 Teilen Isooctylacrylat und 50 Teilen Butylacrylat wurde in einen Dreihalskolben gegeben und 25 Teile Ethylacetat in Inertgas-Atmosphäre zugefügt. Es erfolgte Polymerisation bei einer Temperatur von 60 bis 64°C innerhalb von 8 h unter Verwendung von 0,3 Teilen Azobisisobutyronitril als Polymerisationsinitiator, während tropfenweise Ethylacetat zugegeben wurde, um eine Lösung eines Copolymeren (Tg: -51°C) zu erhalten. Diese Lösung eines Copolymeren wies einen Feststoffgehalt von 40 Gew.-% und eine Viskosität von 410 Poise (bei 30°C) auf.
- Zu 100 Teilen (als Feststoffe) der Lösung wurden 8 Teile ISDN zugegeben, das erhaltene Gemisch gerührt und eine Abziehfolie bzw. -bahn mit einer Dicke (im trockenen Zustand) von 50 µm unter Bildung eines Überzugsfilms beschichtet. Der auf diese Weise hergestellte Beschichtungsfilm haftete dann auf einem Polyethylenfilm, wobei ein pharmazeutisches Präparat erhalten wurde.

Beispiel 4

25

Teile

93

2-Ethylhexylacrylat

7

Acrylsäure

- Unter Verwendung dieser Zusammensetzung wurde ein pharmazeutisches Präparat nach dem gleichen Verfahren, wie im Beispiel 3 beschrieben, hergestellt, mit der Ausnahme, daß als Unterlage (backing) ein Laminat aus 4 µm dickem Polyester und 5 µm dickem EVA verwendet wurde.

35

Die auf diese Weise hergestellte Copolymer-(Tg: -55°C)-Lösung wies einen Feststoffgehalt von 40 Gew.-% und eine Viskosität von 805 Poise auf.

5
Beispiel 5

<u>Teile</u>		
74	2-Ethylhexylacrylat	
6	Acrylsäure	
20	Vinylacetat	

Unter Verwendung dieser Zusammensetzung wurde ein pharmazeutisches Präparat nach dem gleichen Verfahren, wie für
15 Beispiel 3 beschrieben, hergestellt.

Die auf diese Weise hergestellte Copolymer-(Tg: -45°C)-Lösung wies einen Feststoffgehalt von 37 Gew.-% und eine Viskosität von 530 Poise auf.

20
Beispiel 6

<u>Teile</u>		
55	2-Ethylhexylacrylat	
15	Ethoxyethylacrylat	
30	Vinylacetat	

Unter Verwendung dieser Zusammensetzung wurde ein pharmazeutisches Präparat nach dem gleichen Verfahren, wie für
30 Beispiel 3 beschrieben, hergestellt.

Die auf diese Weise hergestellte Copolymer-(Tg: -47°C)-Lösung wies einen Feststoffgehalt von 63 Gew.-% und eine Viskosität von 690 Poise auf. In diesem Beispiel wurde
35 als Unterlage ein Polyesterfilm verwendet.

Beispiel 7

- Die Basismaterial-Lösungen, wie sie in den Beispielen 4 und 5 hergestellt worden sind, wurden beide auf eine Seite eines Polyesterfilms mit einer Breite von 40 mm aufgetragen und getrocknet, um ein pharmazeutisches Präparat mit zwei Basismaterial-Schichten, wovon jede eine Dicke von 50 μ m aufwies, herzustellen.
- 10 Die pharmazeutischen Präparate, wie sie in den Beispielen 1 bis 7 hergestellt worden sind, wurden untersucht und die Ergebnisse in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1

[illegible]

Restgehalt an Wirkstoff:

* Eine Probe eines pharmazeutischen Präparates (5 cm x 5 cm) wurde auf der Innenseite eines menschlichen Oberarms auf-
5 klebt und nach 18 h abgezogen. Die auf diese Weise abge-
nommene Probe wurde in 30 ml Ethylacetat bei 40°C 26 h
lang unter Rütteln aufgelöst. Zu der erhaltenen Lösung
wurde Ethylacetat bis zu 50 ml zugegeben. Diese Lösung
10 wurde einer quantitativen gaschromatographischen Bestim-
mung unterworfen. Der Restgehalt wurde bestimmt, wobei
der ursprüngliche Gehalt an Wirkstoff mit 100 % angenom-
men wurde.

Mobilität des Wirkstoffes zu Haut:

15 Eine Probe eines pharmazeutischen Präparates (5 cm x 5 cm)
wurde auf der Innenseite des Oberarmes festgeklebt. Das
Symbol "o" bedeutet, daß sich die Haut rot färbte oder ein
Gefühl von Irritation (flushing) verursacht wurde; das
20 Symbol "--" bedeutet, daß ein solches Phänomen nicht auf-
getreten war.

Tabelle 2

Konzentration an Wirkstoff im Blut nach Applikation der pharmazeutischen Präparation (ng/ml) für vorbestimmte

5

Zeiten (h)

Beispiel

Nr.	0,5	1	3	8	24	48
1	0	0	2,1	3,1	1,3	0,5
2	0	0	3,8	7,1	4,1	0,7
3	6,3	9,8	11,0	6,3	4,9	3,8
4	7,3	10,1	10,9	5,4	5,8	2,4
5	0	0,9	3,1	4,1	3,9	4,9
6	0	1,1	6,7	7,3	6,1	3,1
7	4,1	4,8	5,7	6,0	5,3	5,1

15

Konzentration an Wirkstoff im Blut:

20 Eine Probe eines pharmazeutischen Präparates (2 cm x 4 cm) wurde auf den Rücken eines Kaninchens geklebt (Gewicht: 2 kg), und zwar auf einen Bereich, in welchem das Haarkleid entfernt worden war. Nach einer vorbestimmten Zeitspanne wurden 3 ml Blut gesammelt und das Plasma aus demselben abgetrennt. Dem auf diese Weise hergestellten Plasma wurden 2 ml n-Hexan zur Extraktion zugegeben. Das Gemisch wurde zur Auftrennung einer Zentrifugation unterworfen und daraufhin der Extrakt auf 0,5 ml in Inertgasatmosphäre konzentriert. Im folgenden wurde das Konzentrat mit 1 ml Acetonitril extrahiert. Die auf diese Weise erhaltene Acetonitrilschicht wurde unter Inertgas zur Trockne eingedampft und der erhaltene Rückstand in 100 µl Benzol aufgelöst und einer gaschromatographischen Bestimmung unterworfen.

35 Die Probe von Beispiel 7 in den Tabellen 1 und 2 wies die gleiche Oberfläche wie in den Beispielen 1 bis 6 auf, es wurde jedoch darauf geachtet, daß die Bereiche der zwei

Basismaterialien äquivalent waren.

Wie aus den vorstehenden Beispielen hervorgeht, zeichnet
sich das pharmazeutische Präparat gemäß der Erfindung
5 durch eine ausgezeichnete Adhäsion auf der Haut und eine
gute Freigabe des Wirkstoffes aus.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)